

Aus der Urologischen Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Thrombozytenaggregationsveränderungen bei
östrogen- und nicht östrogentherapierten
Prostatakarzinompatienten**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Reinhard Vock
aus Mainz

Mainz 1974

Aus der Urologischen Klinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Thrombozytenaggregationsveränderungen bei
östrogen - und nicht östrogentherapierten
Prostatakarzinompatienten

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Reinhard Vock
aus Mainz

Mainz 1974

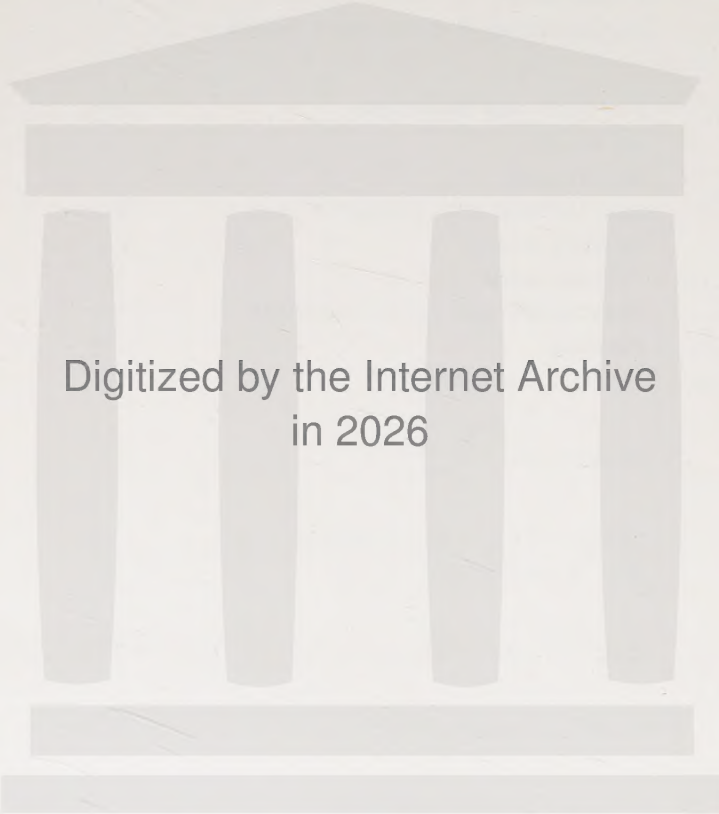


Fachbereichsdekan: Professor Dr. H. Langendorf
Referent: Professor Dr. F. Orestano
Korreferent: Professor Dr. R. Hohenfellner

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Oktober 1974

I N H A L T

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Beschreibung des Patientengutes	5
2. Methodik und Material	8
2.1. Material	8
2.2. Ausführung	9
2.3. Beurteilung der Präparate	10
2.4. Fehlerquellen	13
2.4.1. Blutentnahme	13
2.4.2. Zeitfaktor und Zentrifugieren	13
2.4.3. Färbung	14
2.4.4. Reproduzierbarkeit	14
3. Ergebnisse	15
4. Beschreibung der einzelnen Patientengruppen	18
5. Diskussion	27
6. Zusammenfassung	30
7. Literaturverzeichnis	31



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552610_0057

1. E i n l e i t u n g

Nach statistischen Erhebungen steht das Prostatakarzinom unter allen bösartigen Geschwulsten beim männlichen Geschlecht nach dem Bronchial- und dem Magenkarzinom an dritter Stelle und nimmt bei der Altersgruppe der über 50-jährigen sogar den 2. Rang ein (14).

Da das Prostatakarzinom im allgemeinen langsam wächst und meist etwa zwei Jahrzehnte bis zur klinischen Manifestation vergehen, sterben sicher mehr Männer mit als an dieser Geschwulst (26). Das Karzinom der Vorsteherdrüse ist eines der wenigen bösartigen Geschwulste, das auf eine hormonelle Therapie anspricht (18, 21, 22, 24, 25, 30).

Im Jahre 1941 begann HUGGINS mit einer Reihe von Arbeiten über die hormonelle Behandlung des Prostatakarzinoms. Zwar brachte die Therapie den Kranken keine vollständige Heilung, jedoch wurde ihr Leben zumindest um einige Jahre verlängert, bis sie dann schließlich oft an einer anderen Ursache als der ihres eigentlichen Leidens starben.

Im allgemeinen besteht die Therapie des Prostatakarzinoms (abhängig vom Stadium) in der Prostatektomie oder transurethralen Resektion des Tumors, subtraktiver und additiver Hormontherapie - Orchiektomie und antiandrogener Behandlung und Bestrahlung. Diese verschiedenen Möglichkeiten werden im Individualfalle so kombiniert, daß ein optimaler Effekt erreicht wird (15, 25).

Natürlich stellt die kontrase sexuelle Hormonapplikation neben ihrer therapeutischen Wirkung einen erheblichen Eingriff in den Gesamtorganismus dar. So ist es nicht verwunderlich, daß trotz überzeugender Ergebnisse über eine große Zahl von Nebenwirkungen berichtet wird. Bedeutend ist die psychische Feminisierung, die von den Kranken neben ihrem Grundleiden als besonders bedrückend empfunden wird. Es fehlt ihnen oft an Initiative, Lebensmut und Selbstvertrauen. Zu dieser seelischen Belastung treten noch körperliche Veränderungen hinzu, die sich in Verlust der Potenz, Verweiblichung des

männlichen Habitus, Unverträglichkeitsreaktionen des Magen- Darmtraktes, Ödembildung, Schwindel, pektanginösen Beschwerden und schmerzhafter Gynäkomastie äußern (17, 18, 24, 25).

Zu diesen oben aufgeführten Nebenwirkungen ist in den letzten Jahren immer mehr eine Komplikation in den Vordergrund getreten, die Anlaß zu einer weltweiten Diskussion gab.

In den 60er Jahren erschienen Mitteilungen der Veterans Administration Cooperation Urological Research Group (sogeannter MELLINGER - Report), in denen über die Lebenserwartung von Prostatakarzinomträgern bei verschiedenen Behandlungsarten berichtet wurde (23).

Dabei kam die prospektiv durchgeführte Doppelblindstudie zu überraschenden Ergebnissen.

Bei den Tumorstadien I, II und III stellte sich heraus, daß die Überlebensrate unter Östrogenmedikation (5mg Diäthylstilböstrol/die) nicht länger, sondern kürzer war als die einer Placebogruppe. Die Östrogentherapierten Patienten starben vorzeitiger an kardiovaskulären Komplikationen (Thrombose etc.) als das Placebokollektiv.

Der MELLINGER - Report ist schon kurz nach seiner Veröffentlichung auf massive Kritik seitens anderer Urologen gestoßen, die ihm Fehler in der Methodik und der statistischen Auswertung vorwarfen (1, 8, 22, 26).

Zunächst ließ die Veterans Administration (VA)-Studie Zweifel an der Richtigkeit der Östrogentherapie aufkommen, jedoch haben nachfolgende Arbeiten wie die von BELT (1) zur Klärung beigetragen und die Hormonbehandlung weiterhin als Mittel der Wahl bestätigt.

Allerdings blieb dem MELLINGER - Report trotz erheblicher Mängel ein gewisser Erfolg nicht versagt. Er machte auf die Nebenwirkungen der Östrogenbehandlung aufmerksam und gab einen wertvollen Impuls, auf thromboembolische Komplikationen zu achten. In diesem Sinne ist auch BELT's Postulat zu verstehen, durch genaue Beobachtung und klinische Nachunter-

suchung der östrogenbehandelten Patienten die evtl. katastrophalen Folgen dieser Therapie zu erkennen und durch wirksame Gegenmedikation frühzeitig und sicher unter Kontrolle zu bringen (1).

Auf einem anderen Sektor der Medizin ist man BELT's Forderungen nachgekommen. Das letzte Dezennium war die Zeit, in der die Ovulationshemmer in breitem Umfang Einzug in die Gynäkologie hielten. In der Diskussion um die Nebenwirkungen der "Pille" spielt die Thrombosegefährdung die dominierende Rolle.

Verfassern, die einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Ovulationshemmern und erhöhtem Thromboserisiko herausgefunden haben (10, 12, 16), stehen andere gegenüber, die diese Kausalität strikt ablehnen, wie BÖHNEL und STACHER (2).

Wie läßt sich nun ein erhöhtes Thromboserisiko nachweisen? Bisher wurden verschiedene Methoden entwickelt (9, 13, 31, 32), die sich mit der Rolle der Thrombozyten bei der Entstehung eines Thrombus beschäftigen. Zwar sind die Thrombozyten nicht allein bei der Bildung eines Gerinnsels beteiligt, sie gehören jedoch zur Initialzündung einer jeden Thrombose und bilden einen wesentlichen Bestandteil eines jeden Thrombus. Dabei sind die Einzelheiten bei der Pathogenese eines Thrombus allerdings noch nicht vollkommen geklärt (20).

Die bisherigen Methoden waren nicht voll befriedigend, da sie wenig für die Klinik geeignet waren. Der 1963 entwickelte Plättchenaggregationstest nach BREDDIN (3) - im folgenden kurz PAT genannt - eignet sich gut für die Aufdeckung thromboembolischer Komplikationen. Es wurden schon umfangreiche Untersuchungen durchgeführt. So fanden BREDDIN und BAUKE (5) als Ausdruck einer Thrombosegefährdung eine gesteigerte Plättchenaggregationstendenz u.a. bei Diabetikern, manifesten Arteriosklerotikern, Malignomen, Zustand nach Herzinfarkt und bei Patienten mit Thrombose oder Embolie. Ein pathologisches Testergebnis weist auf eine Thrombosegefährdung hin, aber erst zusammen mit anderen Faktoren der Virchow'schen Trias - verlangsamte Zirkulation und Intimaschäden - führt

die gesteigerte Plättchenaggregation zur Thrombose.

KRZYWANEK (19) stellte mittels des PAT's fest, daß Frauen unter der Einnahme von Ovulationshemmern einen signifikant schlechteren Testausfall hatten als eine vergleichbare Gruppe ohne Konzeptiva. Es ist jedoch noch nicht vollkommen geklärt, ob für diesen Effekt der Östrogen-, der Gestagenanteil oder bei beiden Hormonen die Dosis verantwortlich ist.

Ziel dieser Arbeit sollte es sein, mittels eines Testes die Aggregationstendenz der Thrombozyten bei Östrogenbehandelten und nicht Östrogenbehandelten Prostatakarcinomträgern zu untersuchen und zu prüfen, ob eine Thrombosegefährdung vorliegt.

Als Untersuchungsmethode wurde der PAT gewählt: er hat den Vorteil, daß er relativ einfach durchführbar ist und gut reproduzierbare Ergebnisse liefert; subjektive Fehler lassen sich jedoch nicht ganz vermeiden (3, 27).

1.1. Beschreibung des Patientengutes:

Das Gesamtkollektiv umfaßt 83 Prostatakarcinompatienten, deren Malignom histologisch verifiziert war.

14 Patienten wiesen das Tumorstadium B (bei der rektalen Untersuchung tastet man in einem Prostatalappen einen kleinen, harten Knoten; sonst ist die Prostata gut abgrenzbar und unauffällig; keine Metastasen nachweisbar), 52 Patienten das Stadium C (Karzinom hat auf das umliegende periprostatiche Gewebe übergegriffen und die Infiltration ist tastbar) und 17 Patienten das Stadium D (Fernmetastasen) auf.

Alle Kranken wurden von der Urologischen Klinik der Universität Mainz oder vom Hausarzt betreut.

Der jüngste Patient war bei Testbeginn 50 Jahre, der älteste 89 Jahre. Die genaue Altersverteilung geht aus Abb. 1 hervor.

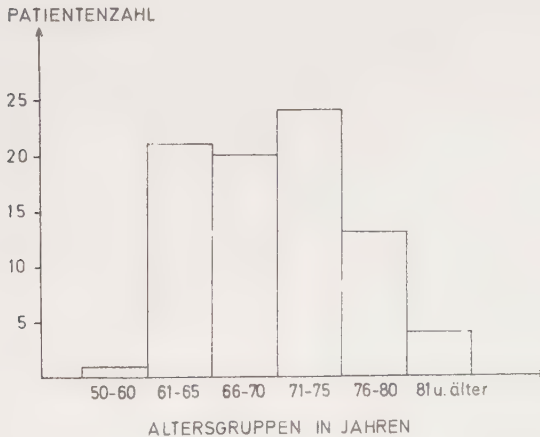


Abb. 1: Altersverteilung des Gesamtkollektivs

Der Altersmittelwert betrug 70,3 Jahre

Bei den zu testenden Personen wurde der PAT 5 mal in jeweils einmonatigen Abständen durchgeführt, sofern sie nicht durch Tod, Wohnungswechsel o.ä. vorzeitig ausschieden. Das gesamte Krankengut wurde retrospektiv in 6 Gruppen aufgeteilt und zwar nach folgenden Gesichtspunkten:

Gruppe	Gruppenmerkmal	Zahl der Patienten
I	Nie Östrogentherapie	12
II	Vor dem Test keine Östrogene, während des Testes intermittierend Östrog.	1
III	Vor dem Test keine Östrogene, während des Testes dauernd Östrogene	3
IV	Vor dem Test Östrogene, freies Intervall von 3 Monaten, während des Testes keine Östrogene	16
V	Vor dem Test Östrogene freies Intervall von 3 Monaten, während des Testes Östrogene	5
VI	Dauernd (vor und während des Testes) Östrogene	41

Tab.1: Gruppenmerkmale des gesamten Krankengutes

Anmerkung zu Gruppe I:

Diese Patienten bekamen keine Östrogene, da bei ihnen eine Neigung zu Thrombophlebitiden, ein Herzinfarkt oder pektanginöse Beschwerden in der Anamnese waren.

Anmerkung zu Gruppe IV:

Wegen stenokardischer Beschwerden, Magen-Darmunverträglichkeit oder aus Vergeßlichkeit (mangelnde Kooperation) wurde die kontrasexuelle Hormontherapie vorzeitig beendet. Zur Zeit der Testreihe bekamen die Patienten keine Östrogene.

Anmerkung zu Gruppe II, III und V:

Da die Zahl der Patienten zu gering war, schieden diese Gruppen aus dem statistischen Vergleich aus und werden auf Seite 18 ff. rein deskriptiv abgehandelt.

Bei der Therapie wurden folgende Präparate verwendet:

1. Honvan i.v.	1 ml	= 60 mg
2. Honvan oral	1 Tablette	= 120 mg
3. Estradurin	1 i.m. Injektion	= 80 mg
4. Progynon M	1 Tablette	= 0,2 mg
5. Progynon Depot	1 i.m. Injektion	= 100 mg

2. Methode und Material

Plättchenaggregationstest nach BREDDIN (19)

2. 1. Material

- a. Objektträger aus Kunststoff (Genotherm), Asid-Serum-Institut (München-Lohof)
- b. Verdünnungs- und Spülflüssigkeit (9 Teile physiol. NaCl + 1 Teil 3,8 %ige Natrium-Citrat-Lösung).
- c. 3fach silikonisierte Meßkölbchen mit weitem Hals, Fassungsvermögen etwa 20 ml. verwendet als Rotationskölbchen.
- d. Silikonisieren: Die gereinigten Meßkölbchen werden mit verdünntem Silikonöl ausgeschwenkt (2 ml Silikonöl Wacker, München, AR 500 + 98 ml Tetrachlorkohlenstoff) und mindestens 4 Stunden auf 300°C erhitzt; zweimalige Wiederholung dieses Vorgangs.
Das Silikonisieren soll nach 30 - 40 maliger Benützung der Kölbchen wiederholt werden. Dabei ist eine 15' lange Vorbehandlung mit Chromschwefelsäure erforderlich.
- e. Rotationsmotor 20 U/min (Fa. Henkel, Bad Ems, Typ GSFB 1) der an einem Wasserbad von 37°C so befestigt wird, daß die auf die Motorwelle aufgesteckten Rotationskölbchen in das Wasserbad eintauchen¹⁾.
- f. 40 %iges Formol, NaOH gepuffert auf pH 7,2 1:1 mit phys. NaCl / Citratlösung verdünnt.
- g. 1/10 n KMnO_4 -Lösung.
- h. Giemsa-Lösung, 1:5 verdünnt mit Aqua dest. pH 5-6.
- i. Färbebank.
- j. 2 Färbeküvetten.
- k. Mikroskop (10er Okular, 10er Objektiv).

¹⁾ Das Rotationsgerät ist ein leicht zu handhabendes Gerät mit 4 Rotationskölbchen, das in der im Gerinnungslabor üblichen Wasserschale eingesetzt wird von der Fa. Ruland KG, 605 090 Frankfurt a. M., Felderstr. 100, hergestellt.

2.2. Ausführung (Abb. 2)

9 ml Venenblut werden unter Vermeidung von Gewebssaftbeimengungen mit Einmalkanüle Nr.1 in 10 ml Plastikspritzen entnommen, die 1 ml 3,8 %ige Natrium-Citrat-Lösung enthalten, dabei ist Schaumbildung zu vermeiden. Der Spritzeninhalt ist nach Entnahme gut zu vermischen, da sonst leicht Teilgerinnung eintritt.

Das Citratblut wird unter Vermeidung von Schaumbildung in Plastikröhrchen gefüllt. Anschließend werden die Blutproben 2' lang bei 100 X g zentrifugiert.

Die angegebene Tourenzahl darf nicht überschritten werden. Das überstehende plättchenreiche Plasma (PRP) wird möglichst vollständig in ein Kunststoffröhrchen überpipettiert und gemischt. 1,5 ml des PRP werden in einem silikonisierten 20 ml Meßkolben 10' lang im Wasserbad von 37°C bei 20 U/min rotiert.

0,5 ml des rotierten PRP werden mit 3,5 ml der Kochsalz-Citrat-Lösung verdünnt. Zwei nummerierte Plastik-Objektträger werden mit je 2ml des so verdünnten PRP überschichtet, man läßt sie 30' bei Zimmertemperatur stehen. Anschließend werden die Präparate in einer Kochsalz-Citrat-Lösung (Becherglas) kräftig geschwenkt, um Plasmareste sowie Erythrozyten und Leukozyten abzuspielen; die Thrombozyten haften sehr fest. Die Präparate werden dann 5' lang in 20 %igem Formol fixiert (Färbeküvette) und unter fließendem Wasser vorsichtig abgespült. Anschließend Oxydation in einer Küvette mit 1/10 n Kaliumpermanganatlösung für die Dauer von 5', danach erneutes Spülen unter Leitungswasser.

Abschließend werden die Präparate 45' lang mit 1:5 verdünnter Giemsa-Lösung gefärbt, mit Leitungswasser abgespült und luftgetrocknet.

Die trockenen Präparate sind unbegrenzt haltbar, sie sind aber gegen Abwischen wesentlich empfindlicher als Blutausstriche.

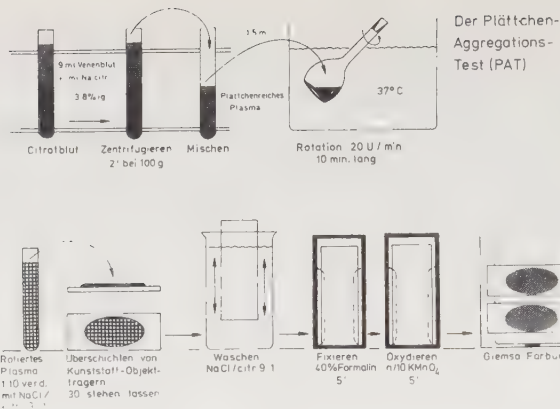


Abb.2: Ausführung des PAT

2.3. Beurteilung der Präparate

Die gefärbten PAT-Präparate werden unter dem Mikroskop bei 100facher Vergrößerung (10er Okular) ausgewertet. Die Thrombozyten liegen z.T. einzeln ausgebreitet, teilweise nicht ausgebreitet als sog. Spinnenformen. „Reversible“ Aggregate bestehen aus funktionsfähigen Plättchen, die sich lose aneinander gelagert haben (Abb.3). Die Zellgrenzen der einzelnen Plättchen sind erkennbar, im Reagenzglas lassen sich reversible Aggregate durch Schütteln wieder auflösen. „Irreversible“ Aggregate erscheinen unter dem Mikroskop als schwarze Farbflecke mit fadenförmigen Ausläufern (Abb.6). Sie bestehen aus Thrombozyten, die unter teilweiser Zerstörung ihrer Zellmembran miteinander verschmolzen sind. Bei der Beurteilung der PAT-Präparate unterscheiden wir fünf Stufen:

Stufe 1: Man findet nur einzeln liegende, ausgebreitete Plättchen. Die PAT-Stufe 1 findet man extrem selten.

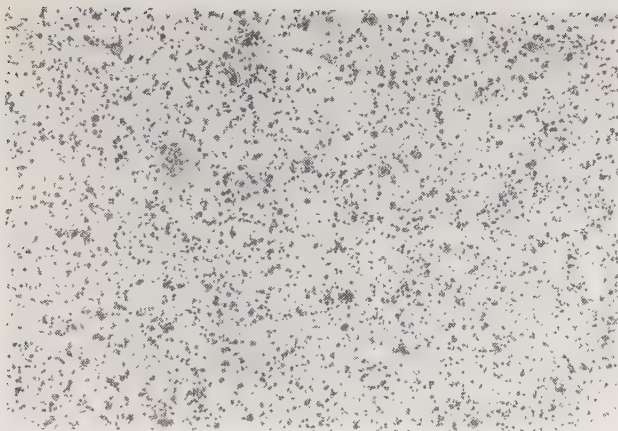


Abb.3:

Stufe 2: Neben den einzeln liegenden Plättchen finden sich vereinzelt reversible Aggregate; die einzeln liegenden Plättchen überwiegen. PAT-Stufe 2 ist ein normaler Befund.

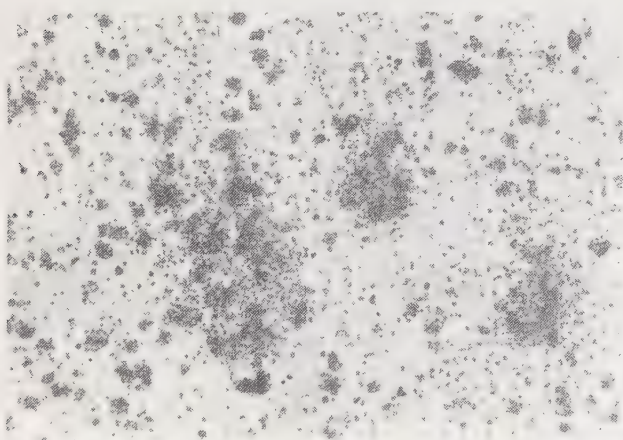


Abb.4:

Stufe 4: Neben einzeln liegenden Plättchen und reversiblen Aggregaten finden sich vereinzelt irreversibel aggregierte Plättchen; die einzeln liegenden Plättchen überwiegen. PAT-Stufe 4 ist ein normaler Befund.

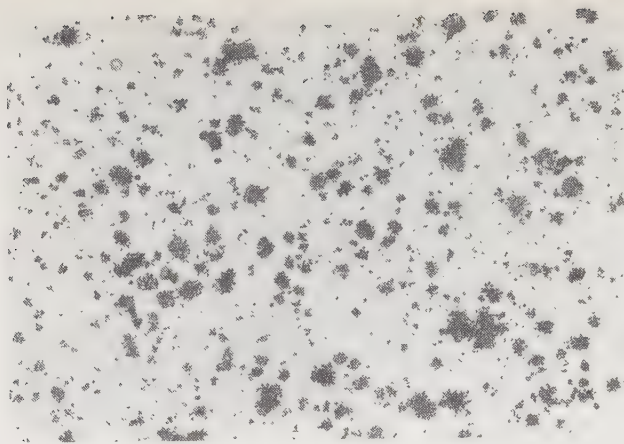


Abb.5:

Stufe 4: Die irreversiblen Aggregate überwiegen gegenüber den reversiblen; ausgebreitete Plättchen sind selten.

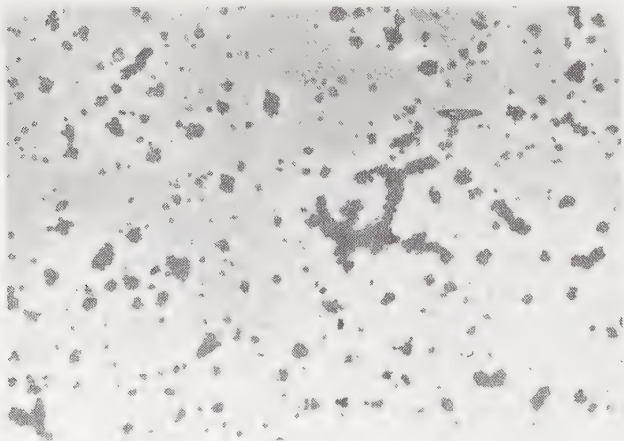


Abb.6:

Stufe 5: Es sind ausschließlich irreversible Aggregate zu beobachten.

Die PAT-Stufen 3-5 sind pathologisch.

2.4. Fehlerquellen

2.4.1. Blutentnahme

Änderungen des Mischungsverhältnisses Citrat:Blut zwischen 1:10 bis 1:16 haben keinen Einfluß auf das Testergebnis. Macht der Anteil der 3,8 %igen Citratlösung mehr als 1/6 des Blutvolumens aus, so wird die Aggregation blockiert. (Mangel an Ca- bzw. Mg-Ionen).

Die Blutentnahme muß mit einer relativ großkalibrigen Kanüle zügig erfolgen. Wenn das Absaugen mit der Spritze Schwierigkeiten bereitet, insbesondere bei Schaumbildung in der Spritze, werden die Thrombozyten mechanisch geschädigt und der PAT fällt pathologisch aus.

Bei Teilgerinnung (wegen ungenügender Durchmischung des Blutes oder zu langsamer Blutentnahme) werden Aggregate, abnorme Ausbreitungsformen und viele Spinnen beobachtet (Thrombinwirkung), solche Präparate sollen nicht beurteilt werden.

Durch Glaskontakt wird eine Spontanaggregation der Plättchen induziert. Der Test ist daher nur mit Einmal-Plastikspritzen und Kunststoffröhrchen durchführbar. Die Rotationskölbchen müssen, wie oben beschrieben, silikonisiert sein.

2.4.2. Zeitfaktor und Zentrifugieren

Die Zeit von der Blutentnahme bis zur Durchführung des PAT spielt eine wesentliche Rolle und ist bei der Beurteilung der Resultate zu berücksichtigen.

In der Regel erfolgt die Blutentnahme bei mehreren Patienten am frühen Vormittag, die Blutproben werden meist einige Stunden später weiterverarbeitet. Die Untersuchung von Plasmaproben, 2, 4 und 6 Stunden nach Blutentnahme, ergab keine sicheren Differenzen der Untersuchungsergebnisse. Läßt man das Material bis zur Durchführung des Testes länger als 6 Stunden stehen, so erhält man in der Regel „normale“ Befunde. Die Spontansedimentation der Thrombozyten ist dann

so weit fortgeschritten, daß im Überstand nicht mehr genügend Plättchen vorhanden sind, um bei der Rotation miteinander in Kontakt zu kommen.

Wichtig ist ferner, ob man das PRP durch Zentrifugieren kurz nach der Blutentnahme (2' bei 100 X g) oder Spontansedimentation gewinnt. Untersucht man spontan sedimentiertes Plasma und sofort abzentrifugierte Plasmaproben der gleichen Person 2 Stunden nach Blutentnahme, so fällt der PAT im spontan sedimentierten Plasma etwa 1/2 PAT-Stufe schlechter aus.

Als optimales Vorgehen ist die Verarbeitung der zentrifugierten Probe sofort nach der Blutentnahme zu empfehlen. In der Praxis wird dieser Idealfall selten zu realisieren sein. Als nächstbestes Vorgehen bietet sich das spätere Verarbeiten der durch baldiges Zentrifugieren (2' bei 100 X g) gewonnenen Plasmaproben an. Die Verarbeitung des Plasmas nach Spontansedimentation liefert die relativ größten Abweichungen; von dieser Methode ist daher heute abzuraten.

2.4.3. Färbung

Schlechte Färbung der Präparate kommt zustande, wenn

- a. das zur Verdünnung der Giemsa-Lösung verwendete Aquadest. nicht im pH-Bereich 5-6 liegt,
- b. die KMnO_4 -Lösung überaltert ist, was an der braunen Verfärbung ersichtlich ist.

2.4.4. Reproduzierbarkeit

Wird die Untersuchung sorgfältig durchgeführt, so liefert der PAT bei der gleichen Versuchsperson an verschiedenen Tageszeiten in der Regel identische Testergebnisse. Die Patienten müssen bei der Blutentnahme nicht nüchtern sein.

3. E r g e b n i s s e

Da die Gruppen II, III und V deskriptiv abgehandelt werden, bleiben für den statistischen Vergleich nur noch folgende Gruppen übrig: I, IV und VI.

Von diesen drei Gruppen konnten nur die Patienten in den statistischen Vergleich aufgenommen werden, bei denen fünfmal der PAT durchgeführt wurde.

Alle übrigen Patienten, die vorzeitig aus dem Test aus-
schieden (Tod, Wohnungswechsel etc.), mußten unberück-
sichtigt bleiben. Dadurch verringerte sich die Patienten-
zahl

der Gruppe I	von	12	auf	9	Patienten
der Gruppe IV	von	16	auf	14	Patienten
der Gruppe VI	von	46	auf	33	Patienten

Errechnet wurden zunächst die Gruppenmittelwerte:

Es ergab sich für

Gruppe I	ein Wert von	3.1178	Standardabweichung	0.7032
Gruppe IV	ein Wert von	2.8429	Standardabweichung	0.4309
Gruppe VI	ein Wert von	3.6667	Standardabweichung	0.7659

In der einfachen Varianzanalyse wurde ein signifikanter
Unterschied festgestellt:

		SAQ ⁺	FG ⁺⁺	MAQ ⁺⁺⁺
Zwischen den Gruppen	I	7.118977	2	3.55948
Innerhalb der Gruppe	I	25.14317	53	0.47440
Total	I	32.20214	55	

Signifikanztest:

Division $\frac{3.55948}{0.47440}$ ergibt die Prüfgröße $F = 7.50314$
 $F(1\%) = 5.03000$

- ⁺ SAQ = Summe der Abweichungsquadrate
- ⁺⁺ FG = Freiheitsgrade
- ⁺⁺⁺ MAQ = Mittlere Abweichungsquadrate

Anschließend erfolgte der Test von Scheffe':

Hierbei stellte sich heraus, daß beim Vergleich der Gruppe I gegen Gruppe IV kein signifikanter Unterschied bestand. Ebenso war die Differenz Gruppe I und Gruppe VI statistisch unauffällig.

Für den Vergleich Gruppe IV gegen Gruppe VI ergab sich für $p < 1\%$ ein signifikanter Unterschied.

Das bedeutet: Patienten, die während der Untersuchungen unter Östrogentherapie standen, hatten einen signifikant schlechteren PAT-Ausfall als diejenigen, die früher einmal Östrogene bekamen, während der Testreihe jedoch nicht damit behandelt wurden.

Entscheidend für den Ausfall des PAT ist es, ob die Patienten zur Zeit der Testreihe unter Östrogenapplikation standen. Frühere Östrogengaben finden keinen Niederschlag in den PAT-Ergebnissen.

Aufgrund dieser Resultate stellt sich die Frage: warum haben die Patienten der Gruppe VI nicht auch gegenüber der Gruppe I ein signifikant schlechteres Testergebnis, denn letztere wurden ja noch nie kontrasexuell behandelt.

Die Ursache dafür könnte sein: die Gruppe I stellt gewissermaßen eine negative Auslese dar. Gerade weil diese Gruppe anamnestisch Faktoren aufwies, wie Herzinfarkt (4 Patienten), Herzinfarkt und zusätzlich rezidivierende Beinvenenthrombosen (2 Patienten) und Thrombosen (2 Patienten), wurden sie nie hormonell behandelt. Alle diese Faktoren verschlechtern den PAT; daher hat diese Gruppe schon ohne Behandlung ein schlechteres Testergebnis. Dagegen war in der Gruppe VI von 33 Patienten nur bei 2 Patienten Beinvenenthrombosen in der Anamnese festzustellen.

Unter dem Oberbegriff „während der Untersuchungsreihe keine Östrogene“ - also unabhängig davon, ob die Patienten vor der Testreihe kontrasektiv behandelt wurden oder nicht - bilden die 23 Patienten der Gruppe I und IV zusammen ein Kollektiv.

Der Gruppenmittelwert betrug 2.9739;
die Standardabweichung betrug 0.5634.

Der Test von Scheffe^e ergab für den statistischen Vergleich: Gruppe (I und IV) gegen Gruppe VI einen signifikanten Unterschied bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 1% ($p < 1\%$).

Obwohl das neugebildete Kollektiv (I und IV) bezüglich seiner Vorbelastung inhomogen ist, wird die erste Aussage bekräftigt, daß es entscheidend für den Ausfall des PAT's ist, ob die Patienten zur Zeit der Testreihe unter Östrogenapplikation standen.

4. Beschreibung der einzelnen Patientengruppen

Die Gruppen II, III und V werden deskriptiv abgehandelt, da sie wegen der geringen Fallzahl im statistischen Vergleich unberücksichtigt bleiben mußten.

Gruppe II: (1 Patient)

Patient H.K., 73 Jahre

Vorbelastung: Zustand nach Herzinfarkt

Tumorstadium: D

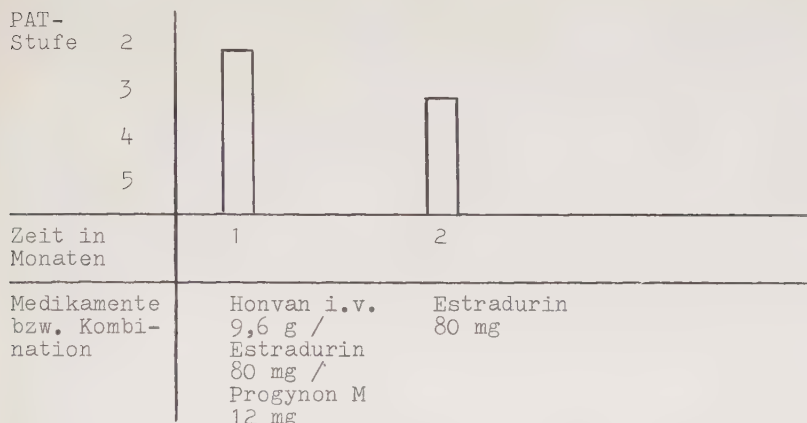


Nach einer einmaligen Honvantherapie von 9,6 g i.v. verschlechterte sich der PAT um eine Stufe und nahm 3 1/2 Monate post infusionem wieder seinen Ausgangswert an.

Gruppe III: (3 Patienten)

Patient W.K., 61 Jahre

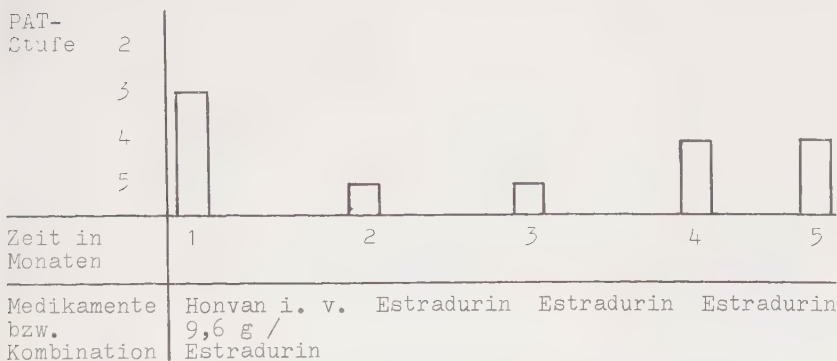
Tumorstadium: D



Absinken des PAT um eine Stufe nach massiver Östrogenapplikation. Der Patient verstarb nach dem 2. Test.

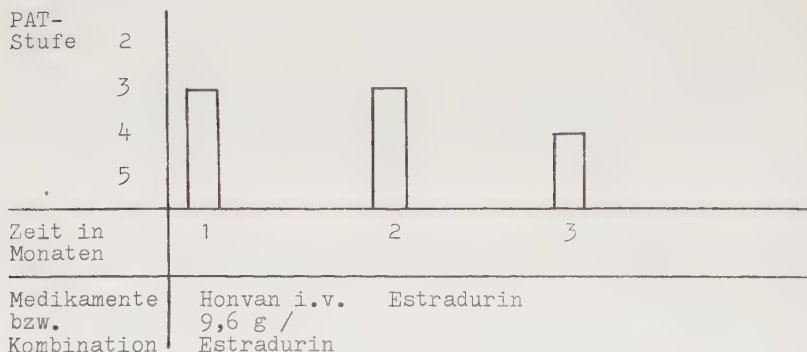
Patient O.M., 67 Jahre

Tumorstadium: D



Absinken des PAT um 2 Stufen nach der Infusionstherapie und i.m. Injektion; während der weiteren i.m. Injektion Verbesserung um eine Stufe.

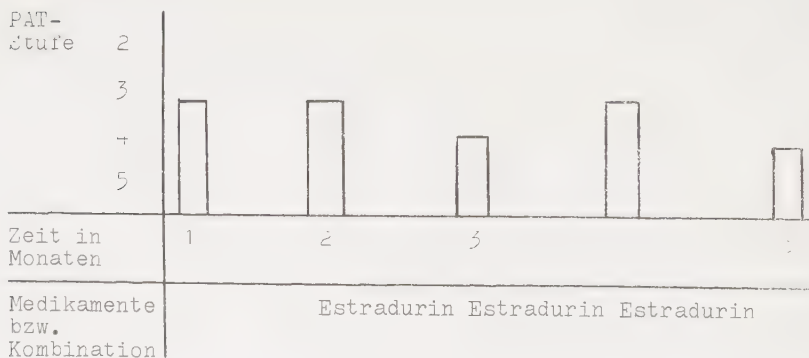
Patient A.S., 68 Jahre
Tumorstadium: C



Verschlechterung des PAT; wegen Ödembildung wurde die Behandlung abgebrochen.

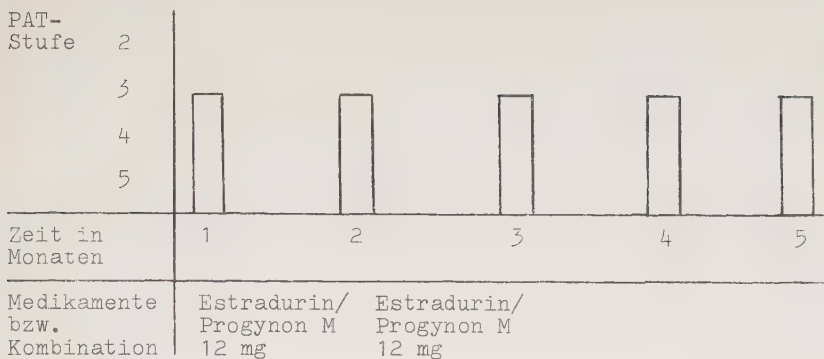
Gruppe V: (5 Patienten)

Patient K.D., 68 Jahre
Tumorstadium: C



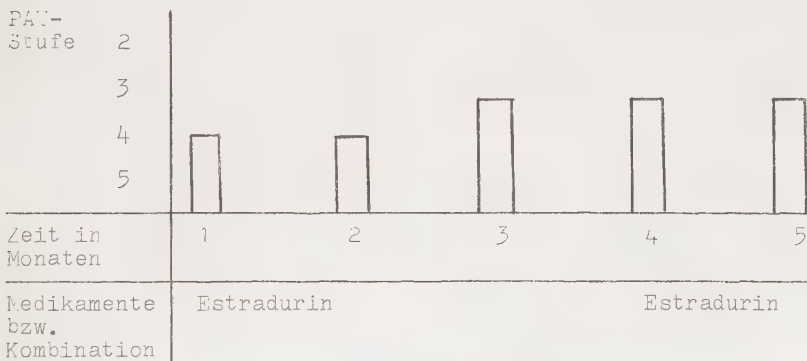
Unterschiedliches Verhalten des PAT auf Estradurin-Injektion.

Patient J.S., 65 Jahre
Tumorstadium: B



Keine Veränderungen des Testausfalles durch Östrogenmedikation. Wegen pektanginöser Beschwerden wurde die Therapie unterbrochen.

Patient O.K., 72 Jahre
Tumorstadium: C

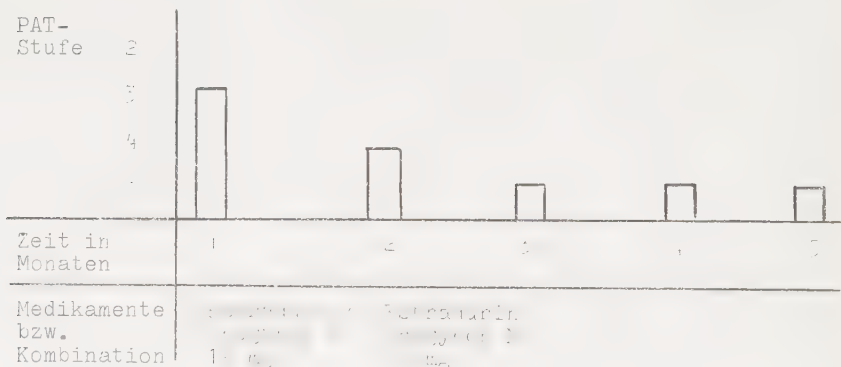


Trotz Estradurin - Injektion Verbesserung des PAT. Zwei-
monatige Unterbrechung wegen stenokardischer Beschwerden.

Patient J.B., 70 Jahre
Tumorstadium: C



Patient F.K., 64 Jahre
Tumorstadium: C



Anmerkung zu Patient J.B. und Patient F.K.

Nach Östrogengaben trat eine Verschlechterung des Testergebnisses um eine Stufe ein. Nach dem 2. bzw. 3. PAT rapides Absinken der Resultate aufgrund einer Thrombose, die zum Absetzen der kontrasexuellen Behandlung zwang.

Aufgrund der geringen Fallzahl lassen sich nur schwerlich präzise Aussagen treffen. Die Beschreibung sollte einen Impuls setzen, eine längere Verlaufskontrolle anzufertigen, um PAT - Verschiebungen während der Östrogentherapie sichtbar machen zu können.

Da Test's, die alle vier Wochen durchgeführt werden, nur quasi eine Momentaufnahme darstellen, müßten die Abstände erheblich kürzer sein.

Gruppe VI: (33 Patienten)

In der Gruppe VI wurden zur Östrogentherapie die auf Seite 8 genannten Medikamente benutzt, entweder einzeln oder in Kombination. Dabei ergaben sich für die einzelnen Medikamente bzw. Kombinationen folgende PAT-Mittelwerte:

Medikamenten- gruppe	Patienten- zahl	Mittelwert
Estradurin	15	3.62
Estradurin Progynon M	8	3.62
Estradurin Honvan oral	3	3.40
Estradurin Progynon M Honvan oral	1	2.80
Honvan oral	2	4.10
Honvan oral Progynon Depot	1	5.00
Progynon Depot	2	4.00
Progynon M	1	3.40

Tab.2: Gruppe VI (aufgeschlüsselt nach Medikamenten)
Bestimmung der Mittelwerte.

Aus welchen Einzelmittelwerten sich der Gesamtmittelwert eines jeden Medikamentes bzw. einer jeden Kombination zusammensetzt, geht aus Tab. 3 hervor.
Jeder Strich bedeutet den PAT-Mittelwert eines Patienten.

MEDIKAMENTEN- GRUPPE	PAT- STUFE			
	2	3	4	5
Estradurin		 	 	
Estradurin Progynon M				
Estradurin Honvan oral				
Estradurin Progynon M Honvan oral				
Honvan oral				
Honvan oral Progynon Depot				
Progynon Depot				
Progynon M				

Tab. 3: PAT-Einzelmittelwerte der jeweiligen Medikamente bzw. Kombination

Wegen der zu geringen Patientenzahl läßt sich nur für die Estradurin und die Estradurin/Progynon M therapierten Patienten eine Aussage machen; ihr jeweiliger Mittelwert von 3.6267 (Standardabweichung 0.7401) bzw. 3.6250 (Standardabweichung 0.9939) ist nahezu identisch mit dem Gesamtmittelwert der Gruppe VI 3.6667 (Standardabweichung 0.7659).

Interessant wäre es, an einem umfangreichen Kollektiv die PAT-Mittelwerte der einzelnen Medikamente zu ermitteln, um eventuelle Unterschiede festzustellen.

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit sollte die Plättchenaggregations-tendenz bei Östrogen- und nicht Östrogentherapierten Prostatakarzinompatienten untersucht werden. Der gewählte Test - der PAT - erfaßt nur die Rolle der Thrombozyten bei der Pathogenese der Thrombose. Eine erhöhte Aggregationstendenz läßt auf eine Thrombosegefährdung schließen.

Es bedarf allerdings erst des Zusammenspiels mit anderen Faktoren - Verlangsamung des Blutstromes und Intimaschäden - zur Manifestation einer Thrombose.

Für die erhöhte Aggregationstendenz der Thrombozyten nehmen BREDDIN und BÖHLE (6) an, daß die gesteigerte Agglutinationsneigung nicht von der Veränderung der Thrombozyten, sondern von einer Substanz im Plasma abhängig ist. Diese Substanz, die mit großer Wahrscheinlichkeit nicht identisch mit einem der bekannten Gerinnungsfaktoren ist, nennt er „plättchenagglutinierender Faktor (PaF)".

Über die Herkunft dieses plättchenagglutinierenden Faktors kommt BREDDIN (4) aufgrund seiner experimentellen Befunde zu folgender Arbeitshypothese:

In vitro und in vivo kann im Plasma ein Proenzym (Proaggregin) aktiviert werden. Es entsteht ein proteolytisches Enzym mit der Bezeichnung Aggregin. BREDDIN vermutet, daß Aggregin Fibrinogen zu spalten vermag. Das entstehende Molekül ist kleiner als Fibrinogen, aber größer als Fibrinomer und polymerisiert wahrscheinlich zu noch löslichen Einheiten.

Dieses abgewandelte Fibrinogen ist der eigentliche „plättchenaggregierende Faktor". Im Patientenplasma vorhandener PaF führt zur Plättchenaggregation im PAT.

Abb. 7 verdeutlicht diese Arbeitshypothese.

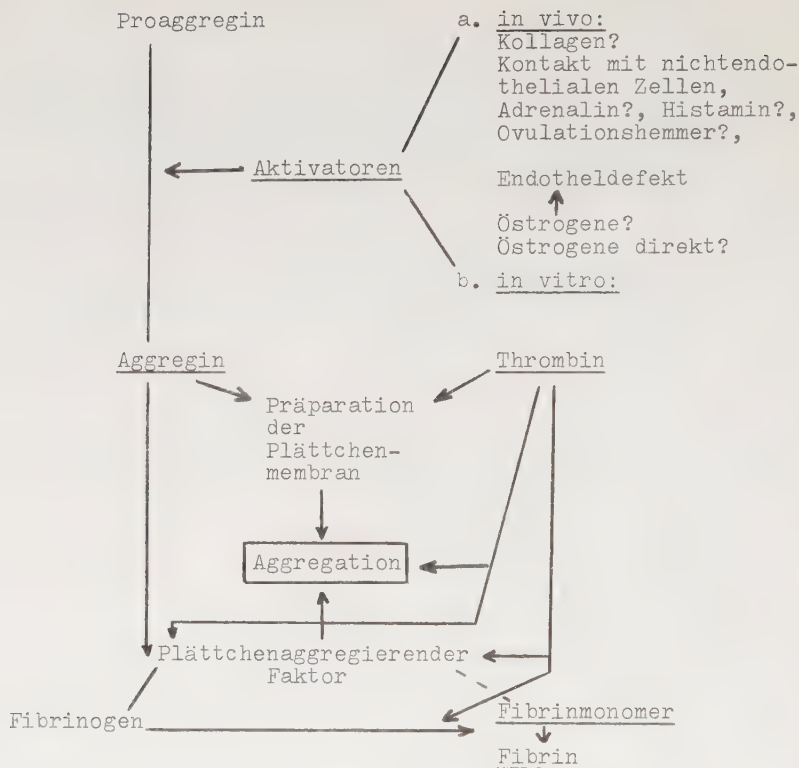


Abb. 7:

Die Zahl der für die Aktivierung des PaF in vivo notwendigen Schritte und die daran teilnehmenden Faktoren sind noch nicht genau bekannt (3). Aus bisherigen Arbeiten (7, 19, 28) geht hervor, daß als sogenannte Aktivatoren des Proenzym (Proaggregin) Östrogene in Betracht kommen. Ob diese direkt auf Proaggregin oder via Endotheldefekt und damit Freisetzung bisher unbekannter Substanzen wirken, ist noch unklar.

Bisherige Forschungsergebnisse sprechen eher für die 2. Möglichkeit. SCHMIDT-MATTHIESEN und POLIWODA (29) beschrieben die in vitro gefundene gefäßschädigende Wirkung der Östrogene

und nehmen an, daß in vivo ähnliche Zusammenhänge bestehen.

BREDDIN (4) vermutet, daß Endothelschäden zur Aktivierung des PaF führen. Dadurch werden vermehrt Thrombozyten, besonders an den Endotheldefekten, zur Anheftung gebracht. Der signifikante Unterschied des PAT's der Gruppe IV gegenüber der Gruppe VI läßt sich dadurch erklären, daß erstere während der Testreihe östrogenfrei war, letztere aber kontraseuell behandelt wurde.

Dieses Phänomen entspricht in etwa dem Verhalten des PAT's bei akuten Infektionen. Dort treten ausgedehnte Endothelschäden auf, die in wenigen Tagen bis Wochen wieder abheilen (11). Nach Abklingen des Infektes werden die Gefäßschäden mit frischem Endothel überkleidet und somit verschwindet die plättchenaggregierende Aktivität (4).

Auf einen ebensolchen Mechanismus ließe sich die Östrogenwirkung zurückführen. Solange dem Patienten Östrogene appliziert werden, können sich deren gefäßschädigende Wirkung mit all ihren Folgen entfalten. Wird die künstliche Hormonzufuhr jedoch abgesetzt, so restaurieren sich die lädierten Bezirke und die thrombozytenaggregierende Aktivität stellt sich ein. Um diese Hypothese verifizieren zu können, benötigt man längere Verlaufskontrollen.

Patienten, die unter Östrogentherapie stehen, sind thrombosegefährdeter als solche ohne Hormonbehandlung. Da eine Thrombose in dem vorgeschrittenen Alter wie es diese Patienten aufweisen leicht tödliche Folgen haben kann, ist eine internistische Überwachung und Behandlung indiziert. Als medikamentöse Therapie sollten thrombozytenaggregationshemmende Mittel angewendet werden.

Die Patienten der Gruppe I, die auch ohne Östrogene als thrombosegefährdet anzusehen sind, sollten wegen des schlechten Testausfalles ebenso mit oben genannten Mitteln therapiert werden.

6. Zusammenfassung

Bei 83 Prostatakarzinomträgern wurde mittels des PAT die Thrombozytenaggregationstendenz bestimmt.

Die Tests erfolgten 5 mal in jeweils einmonatigen Abständen, sofern die Patienten nicht vorzeitig durch verschiedene Gründe ausschieden.

In den statistischen Vergleich konnten nur 56 Patienten aufgenommen werden; die übrigen wurden deskriptiv abgehandelt.

Die Studie kam zu folgenden Ergebnissen:

Patienten, die während der Testreihe unter Östrogentherapie standen, haben einen signifikant schlechteren Testausfall als Patienten, die vor der Testreihe kontrasexueller therapiert wurden, während der Untersuchung jedoch östrogenfrei waren. Es besteht damit für die hormonell behandelten Patienten eine Thrombosegefährdung, die Anlaß zur internistischen Überwachung und Gegenmedikation mit thrombozytenaggregationshemmenden Mitteln sein soll.

Auch die nie östrogen therapierten Patienten weisen einen schlechten Testausfall auf. Als Grund für die Ablehnung der hormonellen Behandlung waren Thrombose, Thrombophlebitiden oder Herzinfarkt in der Anamnese. Dieser Patientenkreis sollte ebenfalls mit thrombozytenaggregationshemmenden Mitteln behandelt werden.

7. Literaturverzeichnis

- 1 Belt, E.
F.H. Schröder Östrogenbehandlung des Prostata-
karzinoms nach totaler Prostatek-
tomie.
Urologe 10, (1971) S. 56 - 58
- 2 Böhnelt, J.
A. Stacher Erhöhte Thrombosebereitschaft durch
Ovulationshemmer.
Med. Klin. 60, (1965) S. 1954 - 1955
- 3 Breddin, K. Über die gesteigerte Thrombozyten-
agglutination bei Gefäßkrankheiten.
Schweiz. med. Wschr. 95, (1965)
S. 655 - 659
- 4 Breddin, K. Die Thrombozytenfunktion bei
hämorrhagischen Diathesen, Thrombosen
und Gefäßkrankheiten.
Stuttgart 1968
- 5 Breddin, K.
J. Bauke Thrombozytenagglutination und Gefäß-
krankheiten.
Blut 11, 1965, S. 144 - 147
- 6 Breddin, K.
E. Böhle Die medikamentöse Beeinflussung der
gesteigerten Thrombozytenagglutination
bei Patienten mit Gefäßkrankheiten.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 71,
(1965) S. 745 - 748
- 7 Breddin, K.
H. Scharrer Thrombozytopenie und Östrogene
In: Sexualhormone und Blutgerinnung
Hrsg. von Marx, R. und H.A. Thies
Stuttgart 1971

- 8 Brosig, W. Die Behandlung des Prostata-Karzinoms.
H. Baumgärtel Urologe 9, (1970) S. 205 - 211
- 9 Chandler, A.B. In vitro thrombotic coagulation of
blood.
Lab. Invest. 7, (1958) S. 110 - 114
- 10 Egeberg, O. Oral Contraception on blood coagula-
P.A. Qwren bility.
Brit. med. J. 1, (1963) S. 220 - 224
- 11 Fahrnschorn, G. Normale und gesteigerte Thrombozyten-
aggregation.
Med. Diss. Frankfurt/M. 1967
- 12 Food and Drugs Oral contraceptives and thromboembolic
Administration disorders.
(Hrsg.) Current Drug. Inform. (1970) 24. April
- 13 Hellem, A.J. The adhesiveness of human blood
platelets in vitro.
Scand. J. clin. Lab. Invest. Suppl. 51,
(1960) S. 1 - 117
- 14 Hohbach, M. Aktuelle Probleme des Prostatakarzinoms.
G. Dhom Münch. med. Wschr. 114, (1972) S. 45 - 51
- 15 Hubmann, R. Diagnostik und Behandlung des Prostata-
adenoms und - karzinoms.
Hamburger Arztblatt 26, (1972)
S. 2 - 7
- Inman, W.H. Investigation of death from pulmonary,
M.P. Vessey coronary and cerebral thrombosis and
embolism in women of childbearing age.
Brit. med. J. 2, (1968) S. 193 - 197

- 17 Joc, J.D. Erfahrungen mit der Honvan - Therapie
des Prostatakarzinoms.
Med. Welt 1, (1966) S. 61 - 64

- 18 Klug, W. Prognose und Behandlungsergebnis des
Prostatakarzinoms.
Zbl. Chir. 93, (1968) S. 361 - 366

- 19 Krzywanek, H.J. Der Plättchenaggregationstest (PAT)
K. Breddin Das Med. Laboratorium 25, (1972)
S. 103 - 110

- 20 Kutschera, S. Die fortlaufende photometrische
Messung der spontanen Plättchenaggre-
gation.
Med. Diss., Frankfurt/M 1972

- 21 Lichtenauer, P. Zur Behandlung des Prostatakarzinoms
E. Ihmann Deutsch. med. J. 23, (1972) S. 248 - 249

- 22 Lutzeyer, W. Heutige Problematik des Prostatakarzinoms
A. Schiffer Urologe 9, (1970) S. 303 - 310

- 23 Mellinger, G.T. Treatment and Survival of Patients
et al. with Cancer of the Prostate.
Surg. Gynaec. Obstet. 124, (1967)
S. 1011 - 1017

- 24 Marberger, H. Hormontherapie beim Prostatakarzinom
H. Madersbacher Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 73,
1968, S. 511 - 514

- 25 Martz, G. Die hormonale Therapie des Prostata-
karzinoms.
Internist 9, (1968) S. 375 - 380

- 26 Nagel, R. Gedanken zur Diagnostik und Behandlung des Prostata - Karzinoms.
Urologe 12, (1972) S. 122 - 127
- 27 Poliwoda, H. Zur Bestimmung der Adhäsivität und Aggregationsneigung der Blutplättchen.
Dtsch. med. Wschr. 98, (1973)
S. 164 - 167
- 28 Römer, E. Veränderungen der Thrombozytenaggregation unter oralen Ovulationshemmern und therapeutische Möglichkeiten mit Acetylsalicylsäure.
Med. Diss. Frankfurt/M. 1971
- 29 Schmidt-Matthiesen, H.
H. Poliwoda Östrogene, Gefäße und hämorrhagische Diathesen.
Arch. Gynäk. 200, (1965) S. 231 - 258
- 30 Sökeland, J. Prostatakarzinom.
Med. Klin. 65, (1970) S. 1113 - 1114
- 31 Swank, R.L.
E. Davis Blood cell aggregation and screen filtration pressure.
Circulation 33, (1966) S. 617 - 624
- 32 " " " " " " The adhesiveness of blood platelets in normal subject with varying concentrations of anticcagulants.
J. Path. Bact. 53, (1941) S. 255 - 262

Herrn Professor Dr. med. F. Orestano danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Beratung und Leitung der Arbeit.

Für Hinweise und Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit danke ich auch Herrn Dr. med. M. Eisen und Herrn Dr. med. E. Foltin.

L e b e n s l a u f

Am 13. Juli 1948 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Dr. Heinrich Vock und dessen Ehefrau Ursula, geb. Zimmermann, in Mainz geboren.

Nach Besuch der Volksschule in Bingen-Kempton und des Stefan-George-Gymnasiums in Bingen, legte ich 1967 die Reifeprüfung ab.

Vom Sommersemester 1968 bis zum Wintersemester 1974 studierte ich an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz Medizin.

Am 27.3.1969 bestand ich dort die naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 5.10.1970 die ärztliche Vorprüfung und am 11.12.1973 das Staatsexamen.

Zur Zeit bin ich Medizinalassistent in der I. Medizinischen Klinik der Universitätskliniken in Mainz.

